

Regioselektive Kreuzkupplung als Zugang zu biologisch relevanten Bithiazolen – erste Totalsynthese von Cystothiazol E**

Thorsten Bach* und Stefan Heuser

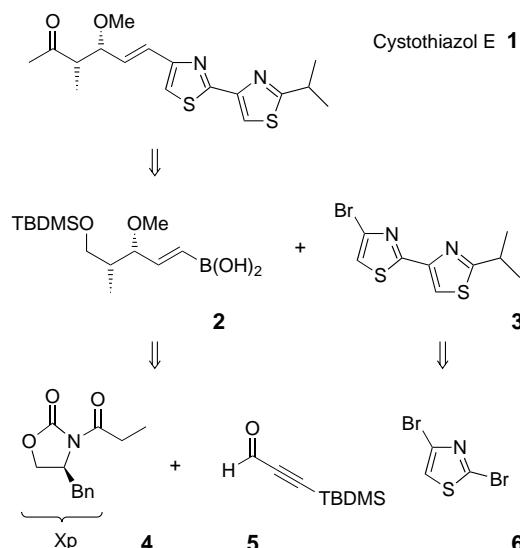
Professor Rolf Gleiter zum 65. Geburtstag gewidmet

2',4'-Disubstituierte 2,4'-Bithiazole finden sich in einer Reihe von biologisch relevanten Naturstoffen, die antiinfektive und cytotoxische Eigenschaften aufweisen.^[1] Der in bisherigen Synthesen gewählte Zugang zu dieser Strukturseinheit beruht ausschließlich auf der klassischen Hantzsch'schen Thiazolroute.^[2] Aufgrund ihrer hohen Regioselektivität^[3] bot unserer Auffassung nach die Pd-katalysierte Kreuzkupplung^[4] an 2,4-Dibromthiazol^[5] einen alternativen, kürzeren Syntheseweg zu Bithiazolen, der zudem eine hohe Variabilität bei der Wahl der Substituenten in 2'- und 4-Position erlaubt. Wir berichten im Folgenden über die Anwendung dieser Strategie in der Totalsynthese von Cystothiazol E **1**.

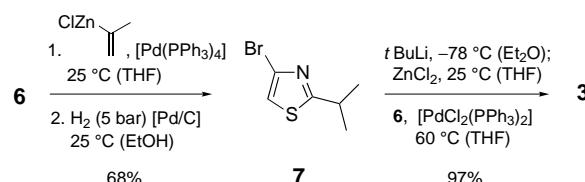
Zusammen mit einer Reihe strukturverwandter Produkte wurde das Bithiazol **1** von Sakagami et al. aus dem Myxobakterium *Cystobacter fuscus* AJ-13278 isoliert.^[1a] Die absolute und die relative Konfiguration der beiden stereogenen Zentren konnten nicht bestimmt werden. Aus Analogiegründen war eine *syn*-Anordnung der Methyl- und der Methoxygruppe wahrscheinlich. Dem bereits erwähnten Konzept folgend planten wir zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von **1** eine Suzuki-Kupplung^[6] der Bausteine **2** und **3** als Schlüsselelement (Schema 1). Während die Vinylboronsäure **2** aus den Fragmenten **4** und **5** über eine stereoselektive Aldolreaktion^[7] hervorgehen sollte, war die Synthese des Bithiazols **3** ausgehend von 2,4-Dibromthiazol **6** geplant.

Erste Versuche zur Kreuzkupplung von Isopropylzinkchlorid mit 2,4-Dibromthiazol **6** waren wenig viel versprechend und führten nur in geringen Mengen zum gewünschten 4-Bromthiazol **7**. Isopropenylzinkchlorid hingegen konnte glatt umgesetzt werden (96 % Ausbeute, Schema 2). Die nachfolgende Hydrierung verlief bei Normaldruck schleppend. Bei höheren Drücken war der Umsatz vollständig, allerdings neigt das Produkt zur Hydrodebromierung, und eine unnötige Verlängerung der Hydrierung ist zu vermeiden. Durch einen Halogen-Metall-Austausch^[8] wurde **7** in ein Kohlenstoff-Nucleophil überführt, das nach Transmetallierung regioselektiv mit **6** gekuppelt werden konnte (Schema 2).

Zum Aufbau der erwarteten *syn*-Aldolfunktionalität bedienten wir uns des von L-Phenylalanin abgeleiteten *N*-



Schema 1. Retrosynthetische Zerlegung der Zielverbindung Cystothiazol E **1**. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Schema 2. Synthese des Bithiazolbausteins **3** durch regioselektive Kreuzkupplung.

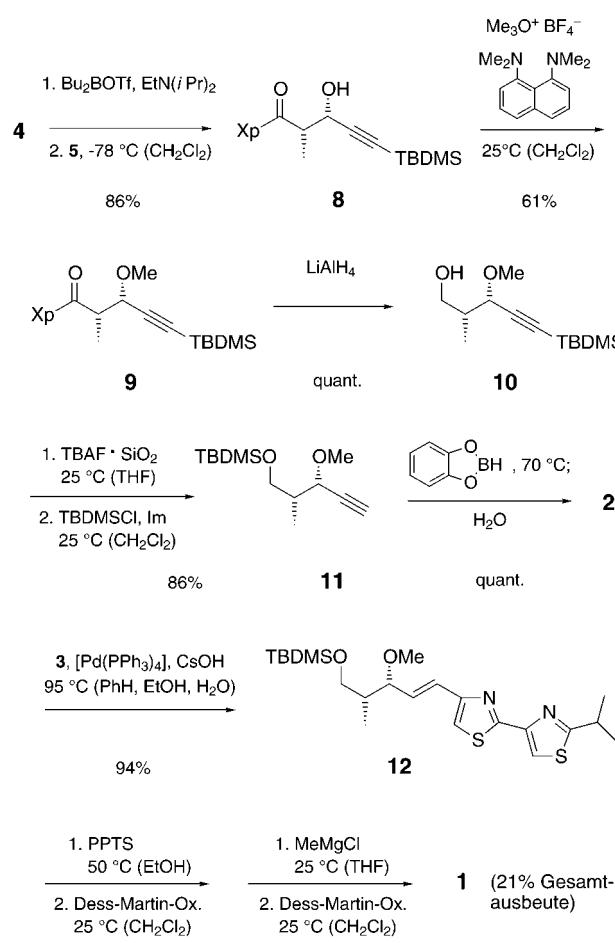
Propionyloxazolidinons **4** (Schema 3).^[9] Die Umsetzung mit dem TBDMS-geschützten Propargylaldehyd **5** lieferte das Produkt **8** mit exzellenter Seiten- und einfacher Diastereoselektivität.^[10] Nach Alkylierung zum Methylether **9**^[11] und anschließender Reduktion wurde der Alkinteil des Alkinols **10** entschützt und die Hydroxygruppe TBDMS-geschützt (Schema 3). Die Hydroborierung mit Catecholboran verlief glatt.^[12] Nach einiger Optimierung hinsichtlich der eingesetzten Base gelang die Suzuki-Kupplung des Borans **2** mit dem Bithiazolbaustein **3** in exzellenter Ausbeute (94 %). Wie auch bei den anderen Kupplungen^[13] wurden 5 Mol-% des Pd-Katalysators verwendet, wobei die Katalysatormenge bislang noch nicht variiert wurde. In den nachfolgenden Schritten wurde durch einfache Manipulation der funktionellen Gruppen der TBDMS-geschützte primäre Alkohol **12** in ein Methylketon überführt.^[14] Das erhaltene Produkt **1** erwies sich in seinen skalaren spektroskopischen Eigenschaften mit dem Naturstoff identisch, was die Vermutung zur relativen Konfiguration bestätigt.^[15] Die spezifische Drehung war jedoch der des Naturstoffs entgegengesetzt ($[\alpha]_D^{20} = -17.5$ ($c = 0.12$ in CHCl_3), Naturstoff: $[\alpha]_D^{24} = +17.8$ ($c = 0.2$ in CHCl_3)). Folglich ist das natürliche (+)-Cystothiazol E *ent*-**1** (*3R,4S*)-konfiguriert und das von uns hergestellte Produkt (-)-Cystothiazol E **1** (*3S,4R*)-konfiguriert.

Die Synthese von (-)-Cystothiazol E gelang somit auf einem konvergenten Weg aus zehn Synthesestufen in 21 % Gesamtausbeute. Weitere Anwendungen der hier erstmals in der Naturstoffsynthese eingesetzten Bithiazolherstellung werden gegenwärtig untersucht.

[*] Prof. Dr. T. Bach, Dipl.-Chem. S. Heuser
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-28913315
E-mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-5/2) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 3. Syntheseschema zur Totalsynthese von $(-)$ -Cystothiazol E **1**. Tf = Trifluormethansulfonat; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; Im = Imidazol; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

Ein eingegangen am 12. März 2001 [Z16751]

- [1] a) Cystothiazole: Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou, S. Yamanaka, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11399–11404; b) Melithiazole: B. Boehlendorf, M. Herrmann, H.-J. Hecht, F. Sasse, E. Forche, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Hoefle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2601–2608; c) Myxothiazole: W. Trowitzsch-Kienast, V. Wray, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Hoefle, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 93–98, zit. Lit.; d) Amythiamicine: K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Inuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1153–1159, zit. Lit.; e) Cyclothiazomycin: M. Aoki, T. Ohtsuka, Y. Itezono, K. Yokose, K. Furihata, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 221–224, zit. Lit.; f) Micrococcin P: J. Walker, A. Olesker, L. Valente, R. Rabanal, G. Kukacs, *Chem. Commun.* **1977**, 706–708; g) GE37468: P. Ferrari, L. Colombo, S. Stella, E. Selva, L. F. Zerilli, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1304–1311; h) GE2270: E. Selva, P. Ferrari, M. Kurz, P. Tavecchia, L. Colombo, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1039–1042; i) Bleomycin A, B: H. Umezawa, K. Maeda, T. Takeuchi, Y. Okumi, *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 200–209; R. E. Lenkinski, B. E. Pearce, J. L. Dallas, J. D. Glickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 131–135.
- [2] Ausgewählte Beispiele: a) D. L. Boger, H. Cai, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 470–500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 448–476; b) B. J. Martin, J. M. Clough, G. Pattenden, I. R. Waldron, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *334*, 5151–5154; c) K. Okumura, T. Suzuki, Y. Nakamura, C.-g. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2483–2490.
- [3] a) U. Wellmar, S. Gronowitz, A.-B. Hörfeldt, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1159–1163; b) K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 89–92; *Angew.*

Chem. Int. Ed. **1998**, *37*, 84–87; c) T. Bach, S. Heuser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1707–1710.

- [4] Allgemeine Übersichten: a) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303; c) V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413–432.
- [5] P. Reynaud, M. Robba, R. C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1735–1740.
- [6] a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [7] Übersicht: C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200.
- [8] G. Wittig, U. Pockels, H. Droege, *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903–1912.
- [9] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77–91.
- [10] K. E. Drouet, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 456–457.
- [11] D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448–3467.
- [12] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.
- [13] Genaue Vorschriften für die drei Pd-katalysierten Schlüsselschritte **6** \rightarrow **7**, **7** \rightarrow **3** und **3** \rightarrow **12** sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [14] Oxidation: D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158.
- [15] NMR-Daten von **1**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 1.19 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1.44 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.20 (s, 3 H, CH_3CO), 2.79 (virt. quint., $^3J \approx 6.5$ Hz, 1 H, CHCH_3), 3.34 (s, 3 H, OCH_3), 3.37 (sept., $^3J = 7.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.02 (virt. t, $^3J \approx 6.6$ Hz, 1 H, CHOCH_3), 6.46 (dd, $^3J = 15.8$, 7.5 Hz, 1 H, $\text{CHOCH}_3\text{CHCH}$), 6.61 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1 H, $\text{CHOCH}_3\text{CHCH}$, 7.11 (s, 1 H, CH_{ar}), 7.87 (s, 1 H, CH_{ar}); $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 11.8, 23.0, 29.8, 33.3, 51.9, 56.9, 82.6, 115.0, 115.9, 126.1, 130.1, 148.5, 153.8, 162.8, 178.5, 210.3.

Nichtempirische Berechnung der angeregten Zustände von Polymethinen**

Volker Buß,* Marko Schreiber und Markus P. Fülscher

Polymethine sind geladene oder elektrisch neutrale, meist heterosubstituierte π -konjugierte Verbindungen, in denen sich der Chromophor über eine ungerade Zahl ungesättigter Zentren erstreckt.^[1] Diese topologische Besonderheit schränkt die Störung der π -Elektronen durch das σ -Gerüst stark ein. Als Konsequenz sind die elektronischen Absorptionsbanden der Polymethine schmal und intensiv und können durch geeignete Wahl des Chromophors und der Substituenten vom UV- oder sichtbaren Bereich bis in die IR-

[*] Prof. Dr. V. Buß, Dipl.-Chem. M. Schreiber
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
Gerhard-Mercator-Universität
47048 Duisburg (Deutschland)
Fax: (+49) 203-379-2772
E-mail: theobuss@uni-duisburg.de

Prof. Dr. M. P. Fülscher
Chemical Centre
University of Lund
P.O. Box 124, 22100 Lund (Schweden)

[**] M. P. F. war Gast des Graduiertenkollegs „Struktur und Dynamik heterogener Systeme“.